

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



(119) INSTITUTO NACIONAL  
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL  
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 94816 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)  
D03D049/08 A

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) *Data de depósito:* 1990.07.25

(30) *Prioridade:* 1989.07.27 IT 21340

(43) *Data de publicação do pedido:*  
1991.04.18

(45) *Data e BPI da concessão:*  
12/96 1996.12.16

(73) *Titular(es):*

ZAMBON GROUP S.P.A.  
VIA DELLA CHIMICA, 9 I-36100 VICENZA IT

(72) *Inventor(es):*

DARIO TENTORIO IT  
GRAZIANO CASTALDI IT  
CLAUDIO GIORDANO IT  
FRANCO POZZI IT

(74) *Mandatário(s):*

AMÉRICO DA SILVA CARVALHO  
RUA CASTILHO 201 3º AND. ESQ. 1070 LISBOA  
PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE  
MONO-(2-AMÔNIO-2-HIDROXIMETIL-1,3-PROPANODIOL)(2RCIS)-1,2-EPOXIPROPIL-FOSFONATO, COM CARACTERÍSTICAS  
DE ESTABILIDADE E PROCESSAMENTO APERFEIÇOADAS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÉUTICAS QUE O CONTÉM

(57) *Resumo:*

PREPARAÇÃO DE  
MONO-(2-AMÔNIO-2-HIDROXIMETIL-1,3-PROPANODIOL)(2R,  
CIS)-1,2-EPOXIPROPIL-FOSFONATO

|Fig.|

**MEMÓRIA DESCRITIVA**

**DA**

**PATENTE DE INVENÇÃO**

**Nº 94 816**

**NOME:** ZAMBON GROUP S.p.A., italiana, industrial, com sede em Via della Chimica, 9, I-36100 Vicenza, Itália

**EPÍGRAFE:** "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE MONO-(2-AMÔNIO-2-HIDROXIMETIL-1,3-PROPANODIOL)(2R, CIS)-1,2-EPOXIPROPIL-FOSFONATO, COM CARACTERÍSTICAS DE ESTABILIDADE E PROCESSAMENTO APERFEIÇOADAS E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE O CONTEM"

**INVENTORES:** DARIO TENTORIO, GRAZIANO CASTALDI, CLAUDIO GIORDANO e FRANCO POZZI

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4º da Convenção da União de Paris de 20 de Março de 1883.

Prioridade em Itália em 27 de Julho de 1989, sob o Nº 213040 A/89.

*Wifama*

RESUMO:

A invenção refere-se ao processo para a preparação de mono-(2-amónio-2-hidroxitetil-1,3-propanodiol)-(2R, cis)-1,2-epoxipropil-fosfonato com características de estabilidade e de processamento aperfeiçoadas para a preparação de produtos farmacêuticos que o contêm como ingrediente activo, tendo os produtos farmacêuticos a forma de um granulado solúvel em água, que compreende fazer-se reagir no seio de metanol, a uma temperatura entre 15 e 50°C, bis-(2-amónio-2-hidroxitetil-1,3-propanodiol)-(2R, cis)-1,2-epoxipropil-fosfonato com uma quantidade equimolar de ácido metanossulfónico, uma quantidade equimolar de mono-(+)-fenetilamónio-(2R, cis)-1,2-epoxipropil-fosfanatos e 2 a 3% em moles de tri-hidroxitetilamino metano.

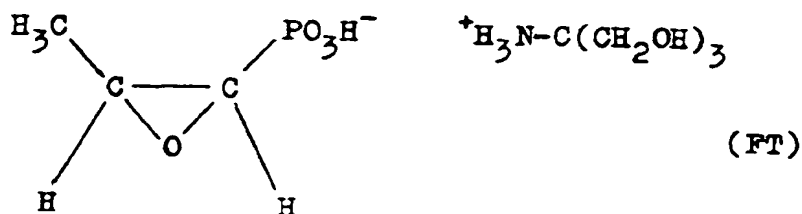
A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de mono-(2-amónio-2-hidroxitetil-1,3-propanodiol)-(2R, cis)-1,2-epoxipropil-fosfonato com novas características físico-químicas e a composições farmacêuticas que o contêm como ingrediente activo.

O composto acima referido (daqui em diante designado por FT) é o sal de trihidroximetil-aminometano (THAM) com ácido (2R, cis)-1,2-epoxipropil-fosfónico, um composto dotado de actividade antibiótica conhecido por Fosfomicina (index Merck, X Edição, pag. 607, nº. 4137).

O composto FT de fórmula

*Wifama*

- 3 -



foi descrito pela primeira vez na Patente Europeia Nº. O 027 597 (Zambon S.p.A.), foi desenvolvido para o tratamento de monodose das infecções do tracto urinário, sendo comercializado em Itália sob a marca registada "Monuril", que distingue uma forma farmacêutica em grânulo solúvel em água.

O processo para a preparação de FT descrito na Patente Europeia Nº. O 027 597 consiste em fazer reagir bis-(2-amónio-2-hidroximetil-1,3-propanodiol)-(2R, cis)-1,2-epoxipropil-fosfonato (i.e. o sal de THAM com Fosfomicina) com ácido p-toluenossulfónico em etanol.

O sal de THAM com Fosfomicina foi descrito na Patente Britânica Nº. 2 025 975 ou na Patente Norte-Americana Nº. 4 727 065 ambas em nome de Zambon S.p.A..

O composto FT preparado de acordo com a Patente Europeia Nº. O 027 597 revela as seguintes características (veja-se exemplo 2):

- ponto de fusão: 114-116°C (113-116)
- pH : 3,77 (3,6-3,8)
- área unitária superficial: 1,72 m<sup>2</sup>/g (1,0-2,9)

Os valores acima mencionados são os valores de uma amostra seleccionada como padrão (Referência A) e os valores entre parêntesis revelam as variações mínimas e máximas dos parâmetros dentro de 5 preparações idênticas.

A Patente Espanhola Nº. 511 527 (Compañía Española de la Penicilina Y Antibioticos S.A.) refere-se especificamente a um processo para a preparação de mono-sal de THAM com

*Wifama*

- 4 -

## Fosfomicina.

O referido processo para a preparação de FT consiste em fazer reagir, num meio alcoólico, o mono-sal de (+)--alfa-fenetilamina de Fosfomicina com THAM e um ácido sulfónico numa proporção molar de 1:1:1. Quando se deseja o sal bis de THAM com Fosfomicina usam-se os três compostos acima referidos na proporção de 1:2:1.

O composto FT preparado de acordo com a Patente Espanhola Nº. 511 527 revela as seguintes características (veja-se exemplo 3):

- ponto de fusão: 120-122°C (118-122)
- pH : 3,8 (3,7-3,9)
- área unitária superficial: 0,88 m<sup>2</sup>/g (0,85-1,25).

Os valores acima referidos são os valores de uma amostra seleccionada como padrão (Referência B) e os valores entre parêntesis indicam as variações mínima e máxima dos parâmetros com 5 preparações idênticas.

As patentes americanas nº. 3 641 063 e nº. 3 914 231 em nome de Merck, descrevem a Fosfomicina e os seus sais, bem como a purificação do produto obtido por processos de fermentação.

No exemplo 7 da patente Norte-Americana Nº. 2641063 e no exemplo 11 da Patente Norte-Americana nº. 3 914 231, semelhantes entre si, descreve-se um processo para a purificação do sal de sódio de Fosfomicina levado a cabo através de três purificações cromatográficas subseqüentes.

Na primeira, o sal de sódio de Fosfomicina é eluído numa resina permutadora de iões por meio de um tampão consistindo numa solução aquosa de THAM.

Verificámos que o produto eluído desta coluna cromatográfica contém THAM e Fosfomicina na proporção em peso

de 350:1 e, por meio de espectroscopia de massa, verificámos que não se encontra qualquer FT na mistura.

Deste modo, se se desejasse preparar FT antes da presente invenção, era possível usar o processo descrito na Patente Europeia Nº. 0 027 597 que proporciona FT com as características da referência A acima mencionada, ou usar o processo descrito na patente espanhola Nº. 511 527 que proporciona FT com as características da referência B acima mencionada.

A Fosfomicina é uma molécula relativamente pequena e estável devido principalmente à fácil abertura do epóxido, e é sensível à humidade e à temperatura.

Esta instabilidade aplica-se também ao mono-sal com THAM quer preparado de acordo com a patente europeia Nº. 0 027 597 (Ref. A), quer de acordo com a Patente espanhola nº. 511 527 (Ref. B), tornando assim necessário usar medidas cautelosas onerosas para a armazenagem do ingrediente activo (recipientes selados com secadores), para o seu processamento em formas farmacêuticas acabadas (operações levadas a cabo em ambientes controlados com H.R. inferior a 25%), bem como para a estabilidade das formas farmacêuticas acabadas.

Isto é particularmente verdade para formas farmacêuticas sólidas, tais como o "Monuril" cuja estabilidade como granulado se limita a dois anos.

Descobrimos agora, surpreendentemente, um novo processo para a preparação de FT que proporciona o produto com características físico-químicas diferentes das do FT obtido por métodos anteriormente conhecidos e com características de estabilidade melhoradas o que permite um melhor armazenamento do ingrediente activo, um mais fácil processamento da substância para a preparação das formas farmacêuticas e uma estabilidade do granulado preparado a partir do mesmo melhorada.

*Wifama*

O novo processo, que constitui um dos objectivos da presente invenção, consiste em preparar num reactor, a uma temperatura compreendida entre 15 e 50°C, uma solução metanólica de bis-(2-amónio-2-hidroximetil-1,3-propanodiol)-(2R, cis)-1,2-epoxipropil-fosfonato (isto é, o sal bis de THAM com Fosfomicina), uma quantidade equimolar de ácido metanosulfónico, uma quantidade equimolar de mono(+)-alfa-fenetilamónio (2R, cis)-1,2-epoxipropil-fosfonato (isto é, o mono-sal de fenetilamina com Fosfomicina) e uma quantidade de 2 a 3% em moles, relativamente à quantidade de THAM contido no sal bis de THAM com Fosfomicina, de trihidroximetil-aminometano (THAM), a solução é em seguida diluída com etanol em quantidades compreendidas entre 4:1 e 10:1 relativamente ao volume da solução, e arrefecida a cerca de 0°C sob uma agitação lenta, caracterizado pelos parâmetros seguintes:

- comprimento do agitador de âncora/diâmetro do reactor superior a 0,7.
- força específica inferior a 0,25 Kw/m<sup>3</sup>.

Recolhe-se o precipitado que consiste no produto desejado. A cristalização é de preferência obtida por sementeira adicionando uma pequena quantidade de FT.

O rendimento é de cerca de 75% de FT puro.

As águas-mãe podem ser novamente usadas nessa forma e pode-se recuperar das mesmas o sal bis de THAM com Fosfomicina, adicionando uma quantidade equimolar de THAM em relação ao FT não precipitado.

O sal bis assim obtido é novamente usado.

O processo acima descrito origina FT, que constitui um objectivo da presente invenção com as características seguintes:

- ponto de fusão: 122-124°C



*W. J. ...* - 7 -

- pH : compreendido entre 4,0 e 5,0.
- área unitária superficial: compreendida entre 0,2 e 0,5 m<sup>2</sup>/g.

Daqui em diante indicaremos como FT<sup>®</sup> o produto obtido pelo processo acima descrito e tendo as características acima referidas, a fim de o distinguir da abreviatura FT geral e do FT preparado pelo processo descrito na Patente Europeia nº. 0 027 597 (Ref. A) ou pelo da Patente Espanhola nº. 511 527 (Ref. B).

O processo para a preparação do FT<sup>®</sup> é bem reproduzível e facilmente realizado do ponto de vista industrial proporcionando deste modo FT<sup>®</sup> com bons rendimentos e elevada pureza, sendo re-obtidas as características químicas e físicas acima mencionadas e mantendo-se sempre nos valores acima.

O FT<sup>®</sup> com as referidas características tem como resultado ser mais estável do que o FT de acordo com as Ref. A e Ref. B (veja-se exemplo 4) quer em relação à humidade quer à temperatura e, consequentemente, pode ser armazenado em condições não pesadas do ponto de vista industrial.

Graças às características do FT<sup>®</sup> é possível preparar formas farmacêuticas em grânulado em condições de processamento mais simples e menos pesadas (veja-se exemplo 5).

As composições farmacêuticas assim obtidas, que constituem um outro objectivo da presente invenção, são estáveis (veja-se exemplo 5) permitindo aumentar a data de validade da composição farmacêutica até três anos a contar da sua preparação, enquanto que uma estabilidade de dois anos caracteriza o grânulado que contém FT de acordo com a Ref. actualmente a ser comercializado.

Deste modo, o novo processo acima descrito permite obter um produto (FT<sup>®</sup>) que tem características químicas e físicas

*Wifama*

sica diferentes, dotado de uma melhor estabilidade, o que permite um armazenamento mais simples e conveniente do ingrediente activo, com características melhoradas para o seu processamento, o que permite uma preparação mais simples e conveniente das formas farmacêuticas sólidas, em particular granulados, com uma estabilidade melhorada também na forma de composição farmacêutica, permitindo, deste modo, aumentar a validade da mesma.

É claro para um perito na matéria o elevado valor industrial que estas características possuem.

A fim de melhor ilustrar a presente invenção dão-se, em seguida, os exemplos seguintes.

#### Exemplo 1

Preparação de mono-(2-amónio-2-hidroximetil-1,3-propa-  
nodiol)-(2R, cis)-1,2-epoxipropil-fosfonato (FT<sup>®</sup>) de  
acordo com a presente invenção

A) A uma mistura de sal bis de THAM com Fosfomicina (10,3 g; 27,07 mmoles), THAM (0,2 g; 1,65 mmoles), e metanol (38 ml) adicionou-se ácido metanossulfónico (2,6 g; 27,08 mmoles), num espaço de 10 minutos.

No final da dição a temperatura da mistura era de 42-43°C.

Adicionou-se, em seguida, o sal mono-fenetilamina de Fosfomicina (7,5 g; 27,07 mmoles), enquanto se mantinha a temperatura a 42-43°C.

Depois de se completar a solução, adicionou-se etanol (162 ml), mantendo a temperatura a 42-43°C. Em seguida, agitou-se a mistura de acordo com os parâmetros seguintes:

- comprimento do agitador de âncora: diâmetro do reator = 0,8;

*Wifama*

- 9 -

- força aplicada  $0,15 \text{ Kw/m}^3$   
e semeou-se uma amostra de FT (0,02 g).

Arrefeceu-se lentamente a mistura a  $0^\circ\text{C}$  num espaço de 3 horas e manteve-se a essa temperatura durante 3 horas.

Filtrou-se o precipitado e lavou-se com etanol (10 ml). Misturou-se o produto húmido durante 15 minutos com etanol (25 ml) no mesmo reactor anteriormente usado, com a mesma velocidade de agitação usada para a cristalização.

Filtrou-se o produto, lavou-se com etanol (10 ml) e secou-se em vácuo a  $50^\circ\text{C}$ .

O produto desejado foi assim obtido (10,5 g; 40,54 mmoles, rendimento 75%; p.f.  $122-124^\circ\text{C}$ ).

Submeteu-se uma amostra do produto a ensaio para avaliar a área superficial usando um medidor de área de Ströhlein GmbH, que usa o processo de absorção de azoto a baixas temperaturas de acordo com o método B.E.T. [J. Am. Chem. Soc., 60, 309 (1938)].

Repetiu-se o ensaio três vezes obtendo-se assim os valores de área superficial seguintes  $0,37$ ;  $0,36$  e  $0,36 \text{ m}^2/\text{g}$ .

Submetem-se a ensaio uma amostra do produto para determinar o pH, usando um medidor digital de pH Top Tronic equipado com eléctrodos de vidro combinados Metrolim, código 6.0202.000. O aparelho foi calibrado a  $20^\circ\text{C}$  com soluções de pH conhecido (pH 7 e pH 3).

Uma solução aquosa a 5% de FT\*, mantida a  $20^\circ\text{C}$ , revelou um pH de 4,5.

B) A reacção descrita no ponto A foi repetida 9 vezes, em diferentes escalas, proporcionando FT\* com características compreendidas dentro dos seguintes valores de parâmetros:

- ponto de fusão: 122-124°C
- área superficial compreendida entre 0,2 e 0,5 m<sup>2</sup>/g.
- pH compreendido entre 4,0 e 5,0.

### Exemplo 2

O presente exemplo refere-se à preparação de FT (Ref. A), de acordo com o processo descrito na Patente Europeia nº. 027 597.

A) Adicionou-se, sob agitação, uma solução de ácido para-toluenossulfônico monohidratado (52,5 g; 275,19 mmoles) em etanol (260 ml) aquecida a 75°C, a uma mistura do sal bis de THAM com Fosfomicina (100 g; 262,88 mmoles) e etanol (660 ml) mantida a 75°C.

Em primeiro lugar obteve-se uma solução, depois começou a precipitar um sólido cristalino e arrefeceu-se, sob agitação, num espaço de duas horas, a +3°C.

Filtrou-se o precipitado sob vácuo, lavou-se com etanol absoluto (140 ml) a +10°C e secou-se num forno, sob vácuo, a 40°C.

Obteve-se, deste modo, FT (Ref. A) (53,7 g; 207,3 mmoles, rendimento 78,9%, p.f. 114-116°C).

Submeteu-se uma amostra a ensaio para avaliar a área superficial e o pH, de acordo com os métodos descritos no Exemplo 1, com os resultados seguintes:

- área superficial: 1,72 m<sup>2</sup>/g (média de 3 ensaios), pH = 3,77.

B) Repetiu-se a reacção descrita no ponto A, 4 vezes, obtendo-se, deste modo, FT com características compreendidas dentro dos valores dos parâmetros seguintes:

- ponto de fusão = 113-116°C

*Wifama*

- 11 -

- área superficial compreendida entre 1,0 e 2,9 m<sup>2</sup>/g,
- pH compreendido entre 3,6 e 3,8.

### Exemplo 3

O presente exemplo refere-se à preparação de FT (Ref. B), de acordo com o processo descrito no Exemplo 2 de patente espanhola nº. 511 527.

A) Depois de se completar a dissolução de uma mistura de ácido para-toluenossulfónico monohidratado (38,4 g; 201,87 mmoles), metanol (400 ml) e THAM (23,8 g; 196,69 mmoles), adicionou-se o mono-sal de fenetilamina com Fosfomicina (55,4 g; 200 mmoles).

Agitou-se a mistura a 30°C até completar a dissolução, depois adicionou-se isopropanol (1000 ml) e deixou-se ficar sob agitação durante 1,5 horas, a 20°C. Filtrou-se a mistura e levou-se o precipitado com uma mistura 1:1 de metanol e isopropanol (200 ml).

Dissolveu-se o precipitado em metanol (200 ml), a 55°C. Adicionou-se isopropanol (200 ml), sob agitação, e arrefeceu-se a mistura à temperatura ambiente, num espaço de uma hora e filtrou-se. Secou-se a matéria insolúvel com uma mistura 1:1 de metanol e isopropanol (100 ml).

Secou-se o produto num forno a 50°C, sob vácuo, durante 8 horas. Obteve-se, deste modo, FT (Ref. B), (39,1 g; 149,1 mmoles, rendimento 74,6%, p.f. 120-122°C).

Submeteu-se uma amostra do produto a análise para avaliar a área superficial e o pH, de acordo com os métodos descritos no Exemplo 1, com os resultados seguintes:

- área superficial 0,88 m<sup>2</sup>/g (média de 3 ensaios), pH = 3,8.

B) Repetiu-se a reacção descrita no ponto A, 4 ve-

*Wifama*

- 12 -

zes, obtendo-se, deste modo, FT com características compreendidas dentro dos valores dos parâmetros seguintes:

- ponto de fusão = 118-122°C
- área superficial compreendida entre 0,85 e 1,25 m<sup>2</sup>/g
- pH compreendido entre 3,7 e 3,9.

#### Exemplo 4

Determinação da estabilidade do material FT bruto, com  
paração entre o FT\*, Ref. A e Ref. B

#### Procedimento geral

Distribuíram-se cerca de 11 g de cada produto num cristalizador (recipiente de vidro para cristalização), com um diâmetro de 13,5 cm a fim de encher o fundo com uma camada de cerca de 0,5 cm.

Armazenaram-se os cristalizadores ao mesmo tempo numa câmara termoclimática regulada a 25°C e humidade relativa (H.R.) = 70 ± 5%.

Retiraram-se amostras no início do ensaio e depois de um intervalo de tempo pré-estabelecido (24 horas para as amostras armazenadas a H.R. = 50 ± 5% e 6 horas para as armazenadas a H.R. = 70 ± 5%).

As amostras foram analisadas para determinar o título em Fosfomicina, de acordo com os procedimentos seguintes.

Análise de Cromatografia em fase líquida sob alta pressão (CFLAP) de acordo com as condições cromatográficas seguintes:

- aparelho de Cromatografia Líquida Mod. 1081B equipado com um detector de índice de refração e integrador Mod. 3880 ambos da marca Hewlett Packard.

- coluna Nucleosil 10SB, 10  $\mu$ m, 25 cm x 4,6 mm i.d. marca Alltech
- temperatura da coluna 35°C e do detector 30°C
- eluente: solução 0,3 M de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$
- caudal: 1 ml/minuto.

Preparou-se uma solução de FT padrão, dissolvendo 500 mg de produto no eluente num volume de 20 ml.

O produto a ser analisado foi dissolvido no eluente numa concentração de 25 mg/ml.

Injectaram-se 20  $\mu$ l da solução padrão e da solução a ser analisada, repetiram-se as injeções e calculou-se a média das áreas.

Nas condições acima descritas o tempo de retenção da Fosfomicina é de ca. de 6 minutos.

A percentagem de FT na amostra ( $T_s$ ) foi determinada através da equação seguinte:

$$\frac{A_s}{A_r} \cdot \frac{P_r}{P_s} \cdot T (\%) = T_s (\%)$$

em que:

$A_s$  = área correspondente à solução analisada

$A_r$  = área correspondente à solução de referência padrão

$P_r$  = peso (em mg) do FT de referência

$P_s$  = peso (em mg) da amostra

$T (\%)$  = título de percentagem de FT na referência padrão.

O método proporciona uma resposta linear dentro do intervalo de concentração de 10-50 mg/ml.

A precisão do método para  $c = 25$  mg/ml é expressa por um coeficiente de variação (vc) =  $\pm 0,94\%$ .

Os resultados estão referidos na tabela seguinte.

Tabela 1: título em Fosfomicina da amostra (título inicial = 100%).

Condições	Ref. A	Ref. B	FT*
24 h, 25°C, 50±5% RH	93,93%	96,84%	98,84%
6 h, 25°C, 70±5% RH	94,6 %	98,82%	100 %

#### Exemplo 5

Taxa de secagem de um granulado contendo FT, comparação entre o FT\*, Ref. A e Ref. B.

A produção industrial de composições farmacêuticas em granulado compreende uma fase em que o ingrediente activo é granulado na presença de água e uma fase em que o granulado é seco sob aquecimento, a fim de reduzir o seu teor de água.

No caso de ingredientes activos relativamente instáveis em relação à humidade e ao calor, a fase de secagem pode ser muito crítica se for prolongada em termos de tempo.

É assim importante, para um bom processamento de um ingrediente activo relativamente instável, que possa atingir, num curto espaço de tempo, um grau de secagem suficiente.

As amostras de FT\* de Ref. A e de Ref. B foram granuladas com água em quantidades de 12% em peso.

No final do processo de granulação, cada amostra continha água em quantidades de 7% em peso.

Para a preparação de forma farmacêutica acabada e para a sua estabilidade, torna-se necessário que o FT granulado contenha água em quantidades não superiores a 0,3%.



As três amostras granuladas foram assim secas a 50°C e em cada 30 minutos foram retiradas amostras para avaliar o seu teor de água.

Depois de 60 minutos o granulado preparado a partir de FT<sup>m</sup> atingiu o teor de água aceitável (0,3%).

Os granulados preparados a partir da Ref. A e Ref. B, pelo contrário, atingiram o teor de água de 0,3% depois de 210 minutos.

#### Exemplo 6

#### Estabilidade das formas farmacêuticas em granulado solúvel em água. Comparação entre o FT<sup>m</sup>, a Ref. A e a Ref. B.

Partindo dos granulados obtidos a partir de FT<sup>m</sup>, de Ref. A e de Ref. B e secos até terem um teor de água de 0,3% em peso, prepararam-se composições farmacêuticas na forma de granulado solúvel em água, de acordo com o procedimento seguinte:

O granulado peneirado foi misturado com sacarina, sabor de laranja e sabor de tangerina e com sacarose.

Depois da mistura, os ingredientes foram distribuídos em sacos de papel de polietileno-alumínio, polietileno contendo, cada um deles:

FT	5,631 g
Sacarina	0,016 g
Apaladante	0,140 g
Sacarose	2,213 g

Para efeitos de comparação, os sacos preparados tal como se descreveu acima, partindo de FT<sup>m</sup>, Ref. A e Ref. B, foram armazenados num ambiente condicionado e foram periodicamente analisados para determinar a sua estabilidade.

Wifama

- 16 -

A análise foi levada a cabo retirando o formulado dos sacos, moendo-o num almofariz e pesando a quantidade equivalente para cerca de 500 mg de FT, que foi transferido para um recipiente volumétrico de 20 ml e colocado num volume de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  0,3 M.

A solução de referência foi preparada pesando exactamente cerca de 500 mg do FT de referência e dissolvendo-o num recipiente volumétrico de 20 ml com a solução de eluente.

Foi levado a cabo uma análise de CFLAP de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 4.

A precisão do método foi de 101,1% sendo expressa pelo coeficiente de variação (VC) =  $\pm 0,70\%$ .

As condições de armazenagem e os resultados estão referidos na Tabela 2 seguinte.

Tabela 2: título em Fosfomicina de granulados solúveis em água (título inicial = 100%).

Condições de armazenagem	Ref. A	Ref. B	FT*
3 meses, 40°C, 20% HR	93,9 %	94,64%	97,27%
12 meses, valores de T e HR do compartimento	96,18%	96,57%	99,6 %
24 meses, valores de T e HR do compartimento	-	95,42%	99,8 %

*Wifama*

REIVINDICAÇÕES:

1a. - Processo para a preparação de mono-(2-amónio-2-hidroxi-metil-1,3-propanodiol)(2R, cis)-1,2-epoxipropil-fosfonato, com características de estabilidade e processamento aperfeiçoadas, caracterizado pelo facto de compreender as operações que consistem em se preparar num reactor uma solução em metanol, a uma temperatura compreendida no intervalo entre 15 e 50°C, de bis-(2-amónio-2-hidroxi-metil-1,3-propanodiol)(2R, cis)-1,2-epoxipropil-fosfonato, uma quantidade equimolar de ácido metanossulfónico, uma quantidade equimolar de mono(+)-alfa-fenetilamónio-(2R, cis)-1,2-epoxipropil-fosfonato e uma quantidade de tri-hidroxi-metilamino-metano (THAM) igual a 2-3% em moles com relação à quantidade de THAM contido no sal de bis-THAM de fosfomicina;

se diluir a solução com etanol em quantidades compreendidas entre 4 : 1 e 10 : 1 em relação ao volume da solução;

se arrefecer até cerca de 0°C com agitação lenta, adoptando os seguintes parâmetros;

comprimento do agitador de âncora/diâmetro do reactor maior do que 0,7;

potência específica inferior a 0,25 Kw/m<sup>3</sup>.

2a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de o mono-(2-amónio-2-hidroxi-metil-1,3-propanodiol)-(2R, cis)-1,2-epoxipropil-fosfonato possuir as seguintes características físico-químicas: -

ponto de fusão : 122-124°C

pH : compreendido no intervalo entre 4,0 e 5,0;

área unitária superficial: - compreendida entre 0,2 e 0,5 m<sup>2</sup>/g.

3ª. - Processo para a preparação duma composição farmacêutica sólida, caracterizado pelo facto de se misturar mono-(2-amónio-2-hidroximetil-1,3-propanodiol)-(2R, cis)-1,2-epoxipropil-fosfonato, de acordo com qualquer das reivindicações anteriores e que possui as seguintes propriedades:

ponto de fusão : 122-124°C;

pH compreendido entre 4,0 e 5,0;

área unitária superficial compreendida entre 0,2 e 0,5 m<sup>2</sup>/g com uma substância veicular farmacêuticamente aceitável.

4ª. - Processo para a preparação duma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo facto de se conferir à composição farmacêutica a forma de grânulos solúveis em água.

Lisboa, 25 de Julho de 1990

O Agente Oficial da Propriedade Industrial

*Américo da Silva Carvalho*

**Américo da Silva Carvalho**  
Agente Oficial da Propriedade Industrial  
R. Castilho, 201-B. E-1000 Lisboa  
Tele. 65 13 39-054613